

코르티졸, 안드로겐, 알도스테론을 동시에 분비하는 부신피질암 1예

최재호 · 소예리 · 황유철 · 정인경 · 안규정 · 정호연 · 양승애¹

경희대학교 의과대학 내과학교실, 성신여자대학교 간호대학¹

A Case of Adrenocortical Carcinoma Secreting Cortisol, Androgen and Aldosterone

Jae Ho Choi, Ye Ri So, Yu Chul Hwang, In-Kyung Jeong, Kyu Jeung Ahn, Ho Yeon Chung, Seung-Ae Yang¹

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul; College of Nursing¹, Sungshin Women's University, Seoul, Korea

Primary adrenocortical carcinoma is a rare tumor, and is characterized by a peri-tumor mass effect and hormone excess signs. Adrenocortical carcinoma most commonly secretes cortisol, but tumors that secrete other adrenal hormones (aldosterone, androgen) are rare. Herein, we report the case of a 70-year-old woman with cortisol, androgen, and aldosterone-secreting adrenal carcinoma. The patient complained of generalized weakness, moon face, and central obesity. On laboratory examination, hypokalemia and metabolic alkalosis was detected. On the hormone test, cortisol, DHEA-S, and aldosterone were all increased. Abdominal CT showed a large right adrenal mass. She underwent right adrenalectomy and the histology revealed the presence of an adrenocortical carcinoma. After adrenalectomy, the patient was treated with hydrocortisone and mitotane. (*Endocrinol Metab* 26:239-242, 2011)

Key Words: Adrenocortical carcinoma, Androgen, Cortisol, Cushing's syndrome, Primary aldosteronism

서 론

부신피질종양은 50세 이상의 인구에서 약 3%의 유병률을 갖는다 [1]. 그 중에서도 매우 드문 부신피질암은 대략적으로 연당 백만 명 중 1-2명에서 발생하는 것으로 보고가 되어 있다[2,3]. 대부분 40-50대에서 진단이 되며 1.5:1의 비율로 여성에서 남성보다 더 많다[4,5]. 이러한 부신피질암을 가진 환자의 40-60%에서 호르몬 분비의 증가가 발견되고 있다[4,6]. 부신피질암에서 호르몬이 모두 분비될 수 있지만 약 60% 가량이 코르티졸을 단독으로 분비하며 안드로겐이나 알도스테론을 분비하는 경우는 훨씬 드물다. 그리고 알도스테론을 분비하는 종양은 그 중에서도 1% 이하이다[5,6]. 코르티졸과 알도스테론을 동시에 분비하는 부신피질암은 외국에서 드물게 보고가 된 바 있고[7] 국내에서는 단 1차례 보고된 바 있었다[8]. 저자들은 전신 부종과 전신 쇠약감을 주소로 내원한 70세 여자에서 쿠싱증후군과 원발성 알도스테론증이 관찰되었고 안드로겐 분비의 증가까지 관

찰된 부신피질암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 70세 여자

주소: 전신 부종과 전신쇠약감

현병력: 내원 8개월 전부터 얼굴이 갑작스럽게 붓기 시작하였고 차츰 전신 부종이 발생, 악화되었다. 내원 3개월 전부터 활동 시 호흡곤란, 기좌호흡 발생하였고 개인의원에서 당뇨병을 진단받아 경구 혈당강하제를 복용하였다. 이후 전신부종, 전신쇠약감 호전 없어 타 병원 입원하여 심방세동과 울혈성 심부전 진단받았으며 호르몬 검사 및 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 실시 후 부신피질암 의심되어 정밀 검사 및 치료 위해 전원되었다.

과거력: 30년 전 뇌경색이 있었음

Received: 13 July 2010, Accepted: 15 December 2010

Corresponding author: Ho Yeon Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea

Tel: +82-2-440-6124, Fax: +82-2-440-8150, E-mail: chy1009@hotmail.com

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

사회력: 흡연력, 음주력 없음

가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 내원 당시 생체 징후는 혈압 177/115 mm/Hg, 맥박 101 회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.0°C였으며 의식은 명료하였다. 외양 상 월상안과 중심성 비만이 관찰되었다. 피부는 얇아져 있고 상, 하지 전반에 피하 출혈반과 자반이 관찰되었으나 색소 침착은 관찰되지 않았다. 콧수염이 관찰되어 조모증이 의심되었고 양측 하지에는 함요 부종이 있었다. 흉부 진찰은 정상 소견이었고 복부 진찰 시에는 만저지는 종괴나 압통은 없었다. 신경학적 검사에서 특이소견은 없었고 촉진 검사에서 만저지는 림프절은 없었다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 14.1 g/dL, 백혈구 9200/mm³ (호중구 84.4%), 혈소판 159,000/mm³, PT 12.3초, aPTT 30.7초였다.

혈청 생화학 검사에서 총 단백질 6.3 mg/dL, 알부민 3.5 mg/dL, 총 콜레스테롤 237 mg/dL, LDH 946 IU/L, CPK 35 IU/L, AST/ALT 51/109 IU/L, 총 빌리루빈 1.4 mg/dL, BUN 16 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL, C-반응 단백질은 0.05였다. 혈청 전해질 검사에서 Na 142, K 2.6, Cl 103 mEq/L으로 저칼륨혈증을 보였다. 동맥혈 가스검사서 pH 7.5, pCO₂ 38.2 mmHg, pO₂ 91 mmHg, HCO₃ 29.1 mmHg, O₂ saturation 97.6%로 대사성 알칼리증이 관찰되었다. 일반 요검사에서 비중 1.033, 요단백 2+, 요당 2+, 케톤 -, 고배율 요현미경 검사에서 적혈구, 백혈구 2-4가 관찰되었다.

호르몬 검사 결과 ACTH는 25.1 pg/mL (정상치, 5-60 pg/mL)였고 24시간 소변 코르티솔은 692 µg/day (정상치, 20-90 µg/day), 17-KS는 37.2 mg/day (정상치, 7-20 mg/day)로 증가되어 있었다. 하룻밤 덱사메타손 억제검사와 저용량 및 고용량 덱사메타손 억제 후 코르티솔 농도는 각각 32.18 µg/dL, 42.64 µg/dL, 37.01 µg/dL (정상치, 5-25 µg/dL)로 억제되지 않았다. 혈장 DHEA-S는 1000 µg/dL 이상 (정상치, 35-430 µg/dL), 테스토스테론은 0.88 ng/mL (정상치, 0-0.8

ng/mL), 에스트라디올은 135 pg/mL (정상치, ~14 pg/mL)이었다. 8 시간 이상 누워 있는 상태에서 측정된 혈장 레닌 활성도는 1.13 ng/mL (정상치, 누워있을 때 0.25-1.81 ng/mL)였으며 알도스테론은 560.4 pg/mL (정상치, 35.7-240 pg/mL), 혈장 레닌 활성도와 알도스테론의 비는 49.6 (정상치, < 30)으로 증가되어 있어 원발성 알도스테론증을 의심할 수 있었다. 24시간 소변의 에피네프린 23.4 pg/mL (정상치 누워있을 때 0-110 pg/mL; 서 있을 때 0-140 pg/mL), 노르에피네프린 117.0 pg/mL (정상치, 누워있을 때 70-750 pg/mL; 서 있을 때 200-1700 pg/mL), VMA 3.6 mg/day (정상치, 0-8.0 mg/day)로 정상 수치였다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영에서 심비대가 관찰되었으나 비정상적인 폐침윤이나 폐부종은 관찰되지 않았다. 복부 단순촬영은 정상 소견이었다. 복부 CT에서 내부가 비균질하게 조영 증강되는 10 × 75 cm 크기의 단일 종괴가 우측 부신에서 관찰되었고 종괴는 하대 정맥과 간 우엽을 침범하고 있었다(Fig. 1). 좌측 부신과 양측 난소는 정상이었으며 림프절 전이는 관찰되지 않았다. 전신 양전자단층촬영(PET-CT)을 실시하였고 인접한 간 부위와의 경계가 불분명한 고분화 종양이 우측 부신에서 관찰되었으며 흉부, 두경부에 의미 있는 FDG 섭취 증가는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 골밀도 검사에서 요추부와 대퇴부의 T-score는 -2.5 미만으로 골다공증 소견을 보였으며 전신골주사에서 12번 흉추, 우측 경골과 좌측 고관절의 경미한 섭취증가가 관찰되었으나 요추부 단순촬영과 고관절 단순촬영에서 골절 소견은 없었다.

수술 소견 및 조직 소견: 전신 마취 후 회복하였고 우측 부신 종양 제거술을 시행하였다. 우측 부신에 11.5 × 9 cm 가량의 종양이 위쪽으로 간의 아랫면에 닿아 있고 내측으로 하대정맥에 닿아 있었다. 실제로 간의 침범은 없었고 우측 부신 정맥이 부신으로 유입되는 1.5 cm 지점에 종양 혈전이 있었다. 현미경 검사에서 종양을 둘러싼 피

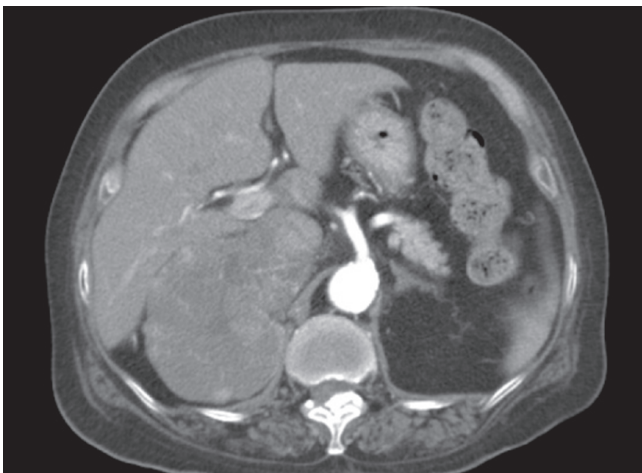


Fig. 1. Abdominal CT scan showing a large right adrenal mass (maximum diameter, 10 cm).

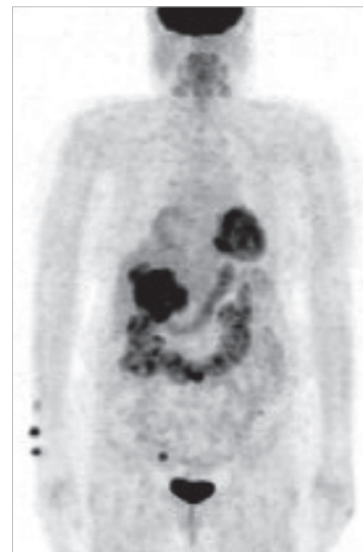


Fig. 2. PET-CT shows highly active lesion in right adrenal area.

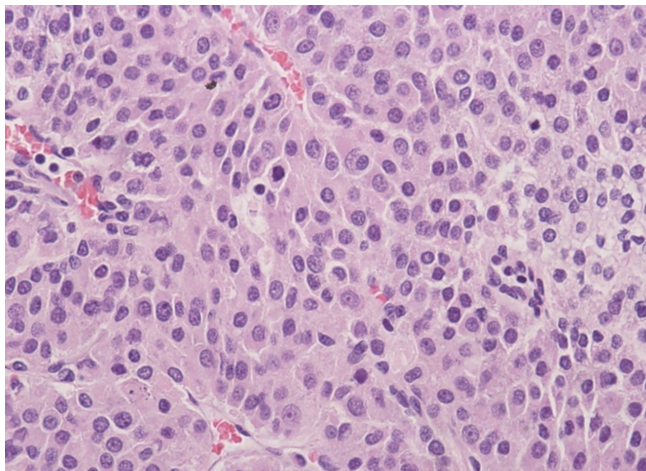


Fig. 3. Microscopic findings of the surgically removed tumor (H&E stain, × 400).

막의 침범과 종양 세포의 괴사가 관찰되었고 유사분열이 고배율상 10개 중 7개 관찰되어 악성종양으로 진단되었다(Fig. 3). 또한 면역조직검사에서는 부신피질암에서 관찰되는 Ki67 염색의 양성 소견이 나타났다.

치료 및 경과: 수술 전부터 저칼륨혈증으로 복용하던 칼륨 보충제는 수술 후 중단하였고 spironolactone은 용량을 절반으로 줄일 수 있었다. 수술 3주 후 검사한 혈장 알도스테론 농도는 169.2 pg/mL였으며 혈장 레닌 활성도와 알도스테론의 비는 13으로 정상화되었고 혈장 DHEA-S도 370 µg/dL로 정상화되었다. Hydrocortisone을 투여 하였고 수술 3주 후부터 mitotane은 1.5 g/day로 시작하였다. 심부전의 원인으로서는 내원 당시 발견된 심방세동이 그 원인으로 생각되며 이에 대해서는 lasix, diltiazem을 복용하고 더불어 warfarinization을 유지하였다. 기존의 당뇨에 대해서는 수술 직후 인슐린 주사 요법으로 조절하다가 혈당 상태 호전보여 gliclazide 30 mg로 치료하였다.

고 찰

부신피질암이 호르몬 분비를 동반하고 내분비 증상이 발현되면 그 진단은 더 쉽게 이루어질 수 있다. 반면 종양의 크기가 충분히 크지 않고 무증상에 머무르는 경우는 진단이 늦어질 수 있다. 호르몬 분비가 없는 비기능성 종양의 경우에는 종양이 커질수록 종양 자체에 의한 허리 통증이나 오심, 구토, 복부 팽만감 등의 증상이 있을 수 있고[2,9], 호르몬을 생산하는 부신피질암의 경우는 분비 호르몬에 따라 증상의 차이를 보일 수 있다. 대다수의 부신피질암 환자에서 쿠싱증후군을 관찰할 수 있으며 특히 급속히 진행되는 쿠싱증후군이 발견된 경우에는 부신피질암을 의심할 수 있다[5]. 안드로겐 과다 분비는 조모증, 월경양의 갑작스런 감소 등을 초래할 수 있으며 알도스테론의 과다 분비는 심각한 고혈압과 저칼륨혈증을 초래할 수 있다[10]. 부신피질암이 서로 다른 호르몬을 동시에 분비하는 경우는

대부분 코르티솔과 안드로겐을 분비하는 경우이며 본 증례와 같이 모든 종류의 부신피질호르몬을 동시에 분비하는 경우는 매우 드문 것으로 되어 있다[11].

부신피질암 환자에서 내분비 기능의 평가는 몇 가지 이유에서 중요하다. 호르몬 분비 장소가 부신피질인지 여부를 파악할 수 있으며 특정 종류의 호르몬을 동시에 분비하는지 검사하여 진단, 치료에 도움을 얻을 수 있다. 예를 들어 혈장 DHEA-S가 상승되어 있고 여성에서 테스토스테론의 증가, 남성에서 17b-에스트라디올이 증가되어 있다면 부신피질암의 진단에 도움이 되며[12], 코르티솔 과다 분비가 관찰되는 환자는 수술 후의 부신피질기능 저하증의 위험을 평가, 예방하는데 활용하게 된다.

영상학적 검사로서 부신피질암을 감별 진단하는데 CT와 자기공명 영상촬영이 사용되고 있고 최근에는 양성과 악성을 감별하고 전이 여부를 파악하는데 있어서 전신 PET-CT도 활발히 사용되고 있다. 그러나 호르몬을 분비하는 양성선종이나 갈색세포종의 경우도 PET-CT에서 FDG 섭취의 증가를 나타낼 수 있어 주의가 필요하다[13]. 또한 PET-CT은 크기가 작은 폐의 병변을 파악하는데 낮은 감수성을 갖는 한계가 있을 수 있다[14,15].

부신피질암은 예후가 불량한 종양으로 치료받지 않은 경우의 평균 여명은 2.9개월이며 여명은 종양의 크기와 밀접한 관련이 있다. 한 연구에서 부신피질암 1기의 5년 생존율은 60%, 2기는 58%, 3기는 24%이며 4기는 0%였다[16,17]. 과거에는 대부분의 환자들이 4기로 진단되는 경우가 많았으나 영상 진단의 시행이 많이 이루어짐으로써 2기의 환자들이 가장 높은 비율을 차지한다는 보고가 있었다[18]. 1기에서 3기의 부신피질암은 수술을 통한 완전 절제를 시행해야 한다[3,11]. 4기의 경우는 대부분의 연구에서 예후가 나빠지며 평균 생존율은 12개월 미만이었다. 그러나 4기의 경우 완전 절제는 아니더라도 용적축소수술을 시행한다면 호르몬 과다로 인한 증상은 호전이 될 수 있어 하나의 치료적 선택이 될 수 있다. 완전 절제를 하더라도 재발할 위험은 약 60-80%로 높은 편이다. 따라서 종양의 크기가 8 cm 이하이고 미세혈관의 침범이 없고 Ki67 염색이 10% 미만으로 재발의 위험성이 낮은 경우를 제외하고는 수술 후 mitotane (o,p-DDD) 보조 치료가 권고되고 있다[9]. 부신피질암의 치료에 있어서 etoposide, doxorubicin, cisplatin을 병합하는 화학요법이 사용하기도 하지만 치료 효과의 근거는 아직까지 불충분하다[6]. 방사선치료의 역할도 그 효과가 불분명하지만 최근 14명의 환자, 대조군을 대상으로 하였던 연구에서는 방사선치료를 받은 군이 국소재발률이 유의하게 감소하였다는 보고가 있었다[19]. 부신피질암은 드문 질환으로 치료 효과에 대한 근거 제시가 아직은 증례 위주의 수준에 머물고 있는 실정이다.

본 증례는 비록 테스토스테론이 0.88 ng/mL로 많이 높은 수치는 아니었으나 전구 물질인 DHEA-S가 1000 이상으로 매우 높은 수치였다. 부신피질암이 DHEA-S나 testosterone을 각각 얼마나 많이 생성

하느냐에 따라 남성화(virilization)의 정도가 다르게 나타난다. 본 환자의 경우에는 DHEA-S를 주로 생성하였고 다모증(hirsutism)은 나타났지만 남성화는 뚜렷하지 않았다. 환자의 경우 다양한 호르몬 증가로 인한 증상을 나타낸 3기의 부신피질암으로 진단된 경우로 1,2기의 피질암과 같이 수술적 치료에 그치지 않고 수술 후 mitotane 화학요법을 시작하였고 오심, 설사 등의 위장관 부작용과 기타 증상에 따라 용량 조절을 하는 중이며 주기적인 추적 관찰 중이다. 본 환자는 3기의 부신피질암으로서 적극적인 수술치료 후 mitotane 화학요법을 실시하였고 현재 호르몬 과다 증상인 전신 부종, 다모증, 고혈당, 고혈압 등의 증상이 호전되었다. 환자의 경우 내원 당시 심방 세동, 심부전에 이은 전신 부종, 호흡곤란으로 결론짓고 이에 대한 일 반적 약물 치료 및 증상 조절을 할 수도 있었지만 적극적인 호르몬 검사와 영상학적 검사를 통해 호르몬의 과다 분비와 그 분비 증양을 밝혀냈고 치료할 수 있었다는데 그 의의가 있었다.

요 약

저자들은 쿠싱증후군의 징후와 저칼륨혈증의 증상을 보인 환자에서 코르티솔, 안드로겐, 알도스테론 증가를 보인 부신피질암을 진단하였다. 부신피질암 후 3기의 부신피질암으로 진단되고 현재 mitotane 보조 화학요법으로 추적 관찰하고 있는 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Allolio B, Fassnacht M: Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2027-2037, 2006
- Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, Zerbini MC, Liberman B, Carlos Gomes G, Kirschner MA: Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 88:711-736, 2000
- Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB: Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 25:914-926, 2001
- Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, Sturgeon C: Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 113:3130-3136, 2008
- Libe R, Fratticci A, Bertherat J: Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 14:13-28, 2007
- Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M: Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:273-287, 2004
- Peppas M, Pikounis V, Papaxoinis G, Macheras A, Economopoulos T, Raptis SA, Hadjidakis D: Adrenocortical carcinoma secreting cortisol, androgens and aldosterone: a case report. *Cases J* 2:8951, 2009
- Lee CW, Yoon HJ, Hwang WM, Kim JK, Koo HS, Lim DM, Choi EG, Na MJ, Cho DY, Kim BK, Choi IS, Park KY: A case of adrenocortical carcinoma with concurrent Cushing's syndrome and primary aldosteronism. *J Korean Soc Endocrinol* 19:4467-4451, 2004
- Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, Cordon-Cardo C, Jaques DP, Brennan MF: Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 20:941-950, 2002
- Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP: Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer* 12:149-159, 2005
- Kendrick ML, Curlee K, Lloyd R, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Rowland C, Young WF Jr, van Heerden JA: Aldosterone-secreting adrenocortical carcinomas are associated with unique operative risks and outcomes. *Surgery* 132:1008-1011; discussion 1012, 2002
- Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ: Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 331:968-973, 1994
- Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 25:309-340, 2004
- Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H: Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 234:479-485, 2005
- Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA: Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology* 200:749-752, 1996
- Macfarlane DA: Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 23:155-186, 1958
- Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN: Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 92:1113-1121, 2001
- Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH: Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 47:2153-2161, 1981
- Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B: Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4501-4504, 2006